

# Recomendaciones para el uso racional del medicamento en el tratamiento farmacológico del riesgo cardiovascular y enfermedades cardiacas

---

## DISLIPEMIAS

2022



Junta de Andalucía  
Consejería de Salud y Familias

Servicio de Promoción de Uso Racional del Medicamento  
Subdirección de Farmacia y Prestaciones  
Servicio Andaluz de Salud

## Grupo de uso racional del medicamento en el tratamiento farmacológico del riesgo cardiovascular y enfermedades cardiacas

### Presidente

---

**Hidalgo Urbano, Rafael Jesús.** Médico Especialista en Cardiología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Coordinador del Plan Integral de Atención a las Cardiopatías de Andalucía.

### Secretaria

---

**Ruíz Ruíz, María del Mar.** Farmacéutica Atención Primaria. Distrito Jaén. Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Atención Primaria (SAFAP).

### Vocales

---

**Aguirre Rodríguez, Juan Carlos.** Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. UGC Casería de Montijo. Granada.

**Bianchi Llaves, José Luis.** Médico Especialista en Medicina Interna. Hospital Punta de Europa. Algeciras-Cádiz.

**Carvajal Jaén, José Manuel.** Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

CS Santa Ana. Dos Hermanas-Sevilla. Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).

**Casquero Sánchez, Javier.** Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. AGS Norte Jaén. ZBS de Linares. UGC Linares C San José. Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria (SAMFyC).

**Castillo Moraga, María José.** Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud La Algaida-Barrio Bajo. Sanlúcar de Barrameda-Cádiz.

**Fernández Olmo, María Rosa.** Médico Especialista en Cardiología. Hospital de Jaén. Sociedad Andaluza de Cardiología (SAC).

**García Pinilla, José Manuel.** Médico Especialista en Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

**González Caballero, Eva.** Médico Especialista en Cardiología. Jefe Servicio Cardiología.

AGS Jerez, Costa Noroeste y Sierra de Cádiz.

Sociedad Andaluza de Cardiología (SAC). Sociedad Española de Cardiología (SEC).

**Montero Salas, Gema Rocío.** Farmacéutica Atención Primaria. AGS Sur Córdoba. Cabra-Córdoba.

Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Atención Primaria (SAFAP).

**Pérez Cabeza, Alejandro Isidoro.** Médico Especialista en Cardiología. UGC corazón y patología cardiovascular. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

**Plata Illescas, Alejandro.** Farmacéutico Atención Primaria. AGS Sur Cabra-Córdoba. Córdoba.

Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Atención Primaria (SAFAP).

**Recio Mayoral, Alejandro.** Médico Especialista en Cardiología. Hospital Virgen Macarena. Sevilla.

**Tinoco Racero, Ismael.** Médico Especialista en Medicina Interna. Hospital Puerta del Mar. Cádiz.

**Tirado Miranda, Raimundo.** Médico Especialista en Medicina Interna. Hospital Comarcal de Cabra. Córdoba.

**Jiménez Espínola, Victoria.** Farmacéutica.

Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos. (CADIME). EASP. Granada.

**Villalón Mir, Magdalena Sofía.** Farmacéutica Atención Primaria.

Técnico del Servicio de Promoción del Uso Racional del Medicamento. SSCC. SAS. Sevilla.

Este trabajo tiene licencia CC BY-NC-ND 4.0. Para ver una copia de esta licencia, visite

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>4</b>
<b>2. RECOMENDACIONES GENERALES SOBRE ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR Y OBJETIVOS DE TRATAMIENTO</b>	<b>5</b>
2.1 ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR	5
2.1.1 Estrategia de valoración: estimación del riesgo cardiovascular individual	5
2.1.2 Enfoque gradual del tratamiento	6
2.2 OBJETIVOS TERAPÉUTICOS	6
<b>3. CRITERIOS CLÍNICOS PARA EL USO DE LOS FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES</b>	<b>11</b>
3.1 ESTATINAS	11
3.2 EZETIMIBA	11
3.3 INHIBIDORES DE LA PCSK9	12
3.4 FIBRATOS	12
<b>4. RECOMENDACIONES SOBRE LA SELECCIÓN DE LOS FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES</b>	<b>13</b>
<b>5. CONSIDERACIONES PARA LA SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE</b>	<b>15</b>
5.1 CLASIFICACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS HIPOLIPEMIANTES SEGÚN LA EFICIENCIA	15
5.2 INDICACIONES FINANCIADAS ACTUALMENTE	16
5.3 OTRAS INDICACIONES NO FINANCIADAS ACTUALMENTE	17
<b>6. MANEJO DE LA INTOLERANCIA A LA ESTATINAS</b>	<b>17</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>20</b>
<b>8. ANEXOS</b>	<b>21</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

A pesar de la mejora en el control de los factores de riesgo cardiovascular (RCV) clásicos y la disminución de la mortalidad cardiovascular en Andalucía, persiste una alta prevalencia de estilos de vida poco saludables en nuestra población que se asocia frecuentemente a un mal tratamiento de los citados factores de RCV, incluso en los pacientes en situación de alto o muy alto riesgo vascular.

Para mejorar la salud cardiovascular de nuestra sociedad, las intervenciones terapéuticas deben dirigirse tanto a nivel de la comunidad como a nivel individual. Estas últimas deben ser personalizadas en base a unos objetivos individualizados con un enfoque terapéutico escalonado.

Para conseguir esta meta, la estimación del riesgo debe realizarse de la forma más específica posible, habiéndose determinado recientemente seis escenarios clínicos posibles:

- Sujetos aparentemente sanos
- Personas mayores de 70 años
- Pacientes con enfermedad cardiovascular arteriosclerótica (ECVA)
- Pacientes con diabetes mellitus establecida.
- Pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF)
- Pacientes con enfermedad renal crónica (ERC)

La terminología usada hasta la fecha de prevención primaria y secundaria para el manejo del RCV está actualmente en discusión, aconsejándose considerar el concepto de “Riesgo Vascular Residual” entendido como el riesgo estimado después de los cambios iniciales en el estilo de vida de la persona y el tratamiento de sus diferentes factores de riesgo modificables. Este concepto toma especial relevancia en los pacientes con ECVA establecida.

En el presente documento se aborda el tratamiento de las dislipemias, incidiendo en la estratificación del RCV, los objetivos terapéuticos y la utilización de los fármacos hipolipemiantes. Es un documento informativo con recomendaciones basadas en la evidencia, que pueden ser de utilidad práctica para la mayoría de los pacientes, pero que no sustituye el criterio clínico del médico en la consideración individualizada de cada paciente.

En los documentos de consenso puede que se recomienden algunos medicamentos sometidos a visado. En estos casos, la prescripción debe ajustarse completamente a las condiciones expresadas en el visado para que sea financiado con cargo al Sistema Nacional de Salud, de acuerdo a la normativa legal vigente: [Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio](#), por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; [Real Decreto 618/2007, de 11 de mayo](#), por el que se regula el procedimiento para el establecimiento, mediante visado, de reservas singulares a las condiciones de prescripción y dispensación de los medicamentos; [Resolución, de 30 de noviembre de 2021](#), de la Dirección Gerencia del Servicio Andaluz de Salud, sobre gestión y control del visado de recetas.

## 2. RECOMENDACIONES GENERALES SOBRE ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR Y OBJETIVOS DE TRATAMIENTO

### 2.1 Estratificación del riesgo cardiovascular

#### 2.1.1 Estrategia de valoración: estimación del riesgo cardiovascular individual

- A la hora de estimar el RCV de los pacientes, habría que centrarse especialmente en la posible **comorbilidad** asociada que pudieran presentar, priorizando la determinación del RCV hasta 10 años en la población aparentemente sana, el RCV residual en los pacientes con ECVA establecida, y considerar determinadas condiciones específicas como la diabetes mellitus, la ERC o la HF a la hora de establecer los objetivos de prevención.
  - Para la estimación del **RCV individual**, las guías europeas proponen emplear la función **SCORE2** (*Systematic Coronary Risk Evaluation 2*), actualizada en la última versión publicada por la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) en 2021. El test de **SCORE2** para países europeos de bajo riesgo, modulado y automatizado, está validado y aceptado para su aplicación en la población española (anexo 1).
  - Además del empleo del **SCORE2**, hay que considerar que es preciso utilizar diferentes **calculadoras de riesgo específicas** según el escenario clínico del paciente, de acuerdo con las recomendaciones de la ESC (disponibles en enlace web y app\*)
    - Personas aparentemente sanas menores de 70 años: **SCORE2** para países de bajo RCV.
    - Personas aparentemente sanas mayores de 70 años: **SCORE2-OP** para países de bajo RCV.
    - Pacientes con antecedentes de ECVA: **SMART Risk Score**.
    - Pacientes con diabetes mellitus tipo 2: **ADVANCE Risk Score**.
- (\*) ▫ *Enlace web:* <https://u-prevent.com/calculators>  
 ▫ *ESC CVD Risk Calculation App:*  
 Android. <https://play.google.com/store/apps/details?id=org.escardio.escvdriskcalculation>  
 IOS. <https://apps.apple.com/app/id1498801246?mt=8>
- En personas con trastornos lipídicos genéticos, causas secundarias de hipertensión arterial (HTA) y causas infrecuentes de HTA como el hiperaldosteronismo primario, no se deben aplicar las tablas **SCORE2**.
  - Así mismo, en la estimación del RCV se debe considerar la presencia de **modificadores de riesgo** como son: estrés psicosocial; etnia; historia familiar de ECVA prematura; determinantes socioeconómicos; determinados biomarcadores (la PCR ultrasensible y la Lp(a) tienen valor adicional para la reclasificación); composición corporal (IMC <19 o >25; perímetro abdominal >102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres); y fenotipo “obesidad metabólicamente sana”(personas con obesidad sin presencia de factores de riesgo metabólicos, que en su evolución presentan aumento del RCV).
  - Además de estos modificadores de riesgo, se debe considerar la presencia de **comorbilidades** o enfermedades que supongan aumento de estrés inflamatorio-metabólico como cáncer, EPOC, enfermedad inflamatoria, desórdenes mentales, etc.; que conllevan un aumento del riesgo.

### 2.1.2 Enfoque gradual del tratamiento

- Tras la estimación del RCV individual se debe estratificar el riesgo en base a la presencia de modificadores de riesgo, comorbilidades y fragilidad. Discutir el beneficio del tratamiento con el paciente, considerando sus preferencias (paso 1); y en un segundo tiempo, evaluar el beneficio obtenido con el tratamiento y considerar la intensificación del mismo (paso 2) mediante una **decisión compartida** con el paciente, discutiendo el beneficio adicional. En los pacientes de muy alto RCV se pueden obviar los dos pasos, abordando el objetivo final de control lipídico desde el principio.
- Para la toma de decisiones compartidas, con el objeto de facilitar la comunicación con el paciente, se debe hacer uso de **calculadoras del “riesgo de por vida”**, especialmente en mayores de 50 años, para mejorar la visión del paciente sobre su pronóstico y motivarlos para la terapia. También es aconsejable su uso en la estimación de RCV en personas menores de 50 años.

Las calculadoras aconsejadas son (disponibles en enlace web y app anteriores):

- Sin antecedentes de ECVA o diabetes mellitus tipo 2: **LIFE CVD**.
- Con antecedentes de ECVA: **SMART REACH**.
- Con diabetes mellitus tipo 2: **DIAL MODEL**.
- **Consideraciones específicas:** en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, el RCV de por vida aumenta ante un control glucémico deficiente, clase social más baja y edad de inicio más temprana.

## 2.2 **Objetivos terapéuticos**

- El tratamiento de la dislipemia debe centrarse en alcanzar unos niveles de colesterol-LDL (c-LDL) lo más próximos posibles a los objetivos terapéuticos, teniendo en cuenta la influencia de factores que puedan dificultarlo, como la tolerabilidad a los fármacos o su disponibilidad.
- De acuerdo con la evidencia actual, en la guía 2021 de la *ESC* sobre prevención cardiovascular, se mantienen los objetivos terapéuticos finales (c-LDL) recomendados anteriormente en la guía 2019 *ESC/EAS* sobre el tratamiento de las dislipemias. Adicionalmente, en la guía de 2021, se recomienda la medición de los niveles de colesterol no HDL y apolipoproteína B, para el análisis lipídico, el cribado, el diagnóstico y como objetivos terapéuticos secundarios; por ser buenos marcadores de la concentración de TRL y remanentes (ver objetivos terapéuticos en función del RCV en tabla 1). Esto es especialmente relevante en personas con triglicéridos elevados, diabetes mellitus, obesidad, síndrome metabólico o niveles de c-LDL muy bajos. También se recomienda la determinación de lipoproteína a, al menos una vez en la vida, en aquellos pacientes de muy alto RCV y/o con ECVA prematura familiar.

Tabla 1. Objetivos terapéuticos en función del riesgo cardiovascular

Nivel de RCV	c-LDL	Colesterol no c-HDL	Apolipoproteína B
<b>Muy Alto</b>	<55 mg/dL (1.4 mmol/L) y reducción ≥50%	85 mg/dL (2.2 mmol/L)	65 mg/dL
<b>Alto</b>	<70 mg/dL (1.8 mmol/L) y reducción ≥50%	100 mg/dL (2.6 mmol/L)	80 mg/dL
<b>Moderado</b>	<100 mg/dL (2.6 mmol/L)	131 mg/dL (3.4 mmol/L)	100 mg/dL
<b>Bajo</b>	<115 mg/dL (3.0 mmol/L)	--	--

RCV: riesgo cardiovascular; c-LDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad.

Modificada de [Eur Heart J. 2020](#); [Eur Heart J. 2021](#).

- La guía 2021 de la ESC sobre prevención cardiovascular, propone el empleo de la **estrategia “paso a paso”** y un enfoque gradual de los objetivos del tratamiento (tabla 2). Dicha estrategia no compromete la consecución de los objetivos finales y además, se asocia con una menor tasa de efectos secundarios y un mayor nivel de satisfacción del paciente:
  - En personas aparentemente sanas con RCV bajo, moderado y alto, es recomendable marcar unos objetivos terapéuticos iniciales (paso 1 de la estrategia), mediante una toma de decisiones compartida entre el médico y el paciente; teniendo en cuenta de forma individualizada, los beneficios de la reducción del c-LDL a lo largo de la vida y una valoración de los factores modificadores del riesgo, comorbilidades, fragilidad y preferencias del paciente. Posteriormente, es recomendable la intensificación del tratamiento en todos los pacientes (paso 2).
  - En los pacientes con un RCV muy alto, se recomiendan establecer objetivos más exigentes e iniciar el tratamiento directamente en el paso 2.
  - De forma particular, en los grupos de pacientes con diabetes mellitus, ERC, HF y ECVA establecida, se recomiendan unos objetivos terapéuticos acordes a su riesgo según las recomendaciones de Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias.

Tabla 2. Valoración del RCV, estratificación de los pacientes y objetivos de prevención en dislipemias de acuerdo a las recomendaciones de la guía “[2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice](#)”

CATEGORÍA DEL PACIENTE	SUBGRUPOS	NIVEL DE RCV	RIESGO DE ECV Y ESTIMACIÓN DEL BENEFICIO TERAPÉUTICO	OBJETIVOS DE PREVENCIÓN	
				(PASO 1)	(PASO 2)
<b>PERSONAS APARENTEMENTE SANAS</b>					
Pacientes sin ECVA, DM, ERC o hipercolesterolemia familiar establecidas.	< 50 años	<b>Riesgo bajo a alto</b>	Estimación del riesgo de ECV a 10 años (SCORE2). Estimación del riesgo y el beneficio del tratamiento de los factores de riesgo a lo largo de la vida (p.ej., con el modelo de por vida LIFE-CVD) para facilitar la comunicación del riesgo de ECV y los beneficios del tratamiento.	c-LDL <2.6 mmol/L (100 mg /dL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo alto: c-LDL &lt;1.8 mmol/L (70 mg/dL) y reducción ≥50%.</li> <li>• Riesgo muy alto: c-LDL &lt;1.4 mmol/L (55 mg/dL) y reducción ≥50%.</li> </ul>
	50-69 años	<b>Riesgo bajo a muy alto</b>	Estimación del riesgo de ECV a 10 años (SCORE2). Estimación del beneficio de por vida del tratamiento de los factores de riesgo (p.ej., con el modelo de por vida LIFE-CVD) para facilitar la comunicación de los beneficios del tratamiento.	c-LDL <2.6 mmol/L (100 mg /dL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo alto: c-LDL &lt;1.8 mmol/L (70 mg/dL) y reducción ≥50%.</li> <li>• Riesgo muy alto: c-LDL &lt;1.4 mmol/L (55 mg/dL) y reducción ≥50%.</li> </ul>
	≥ 70 años	<b>Riesgo bajo a muy alto</b>	Estimación del riesgo de ECV a 10 años (SCORE2-OP). Estimación del beneficio de por vida del tratamiento de los factores de riesgo (p.ej., con el modelo de por vida LIFE-CVD) para facilitar la comunicación de los beneficios del tratamiento.	c-LDL <2.6 mmol/L (100 mg/dL)	Individualizar teniendo en cuenta modificadores del riesgo, fragilidad, polimedicación, síntomas musculares y beneficio estimado de por vida, comorbilidades y preferencias del paciente

Tabla 2. (Continuación)

CATEGORÍA DEL PACIENTE	SUBGRUPOS	NIVEL DE RCV	RIESGO DE ECVA Y ESTIMACIÓN DEL BENEFICIO TERAPÉUTICO	OBJETIVOS DE PREVENCIÓN
<b>PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR</b>				
Asociado con niveles de colesterol notablemente elevados	N/A	<b>Riesgo alto a muy alto</b>	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo alto: c-LDL &lt;1.8 mmol/L (70 mg/dL) y reducción ≥50%.</li> <li>• Riesgo muy alto: c-LDL &lt;1.4 mmol/L (55 mg/dL) y reducción ≥50%.</li> </ul>
<b>PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2</b>				
Los pacientes con DM tipo 1 mayores de 40 años también pueden ser clasificados según estos criterios	Pacientes con DM de corta duración bien controlada (p.ej. <10 años) sin evidencia de LOD y sin factores de ECVA adicionales	<b>Riesgo moderado</b>	N/A	c-LDL <2.6 mmol/L (100 mg/dL)
	Pacientes con DM sin ECVA y/o lesión de órgano diana severa y que no cumplen los criterios de riesgo moderado	<b>Riesgo alto</b>	Estimación del riesgo residual de ECVA a 10 años después de los objetivos generales de prevención (p.ej., con la puntuación de riesgo ADVANCE o el modelo DIAL). Considerar la estimación del riesgo de ECVA a lo largo de la vida y la del beneficio del tratamiento de factores de riesgo (p.ej., modelo DIAL).	c-LDL <1.8 mmol/L (70 mg/dL) y reducción ≥50%.
	Pacientes con DM con ECVA establecida y/o lesión de órgano diana severa <ul style="list-style-type: none"> <li>• TFGe &lt; 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> independientemente de la albuminuria</li> <li>• TFGe 45-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y microalbuminuria (albúmina / creatinina 30-300 mg/g)</li> <li>• Proteinuria (albúmina/creatinina &gt; 300 mg/g).</li> </ul> Presencia de enfermedad microvascular en al menos 3 sitios diferentes (p.ej. microalbuminuria y retinopatía y neuropatía)	<b>Riesgo muy alto</b>	Estimación del riesgo residual de ECVA a 10 años después de los objetivos generales de prevención (p.ej., con la puntuación de riesgo SMART para ECVA establecida o con la puntuación de riesgo ADVANCE o con el modelo DIAL). Considerar la estimación del riesgo de ECVA a lo largo de la vida y la del beneficio del tratamiento de factores de riesgo (p.ej., modelo DIAL).	c-LDL <1.4 mmol/L (55 mg/dL) y reducción ≥50%.

Tabla 2. (Continuación)

CATEGORÍA DEL PACIENTE	SUBGRUPOS	NIVEL DE RCV	RIESGO DE ECVA Y ESTIMACIÓN DEL BENEFICIO TERAPÉUTICO	OBJETIVOS DE PREVENCIÓN
<b>PACIENTES CON ERC</b>				
ERC sin diabetes o ECVA	ERC moderada (TFGe 30-44 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> y albúmina / creatinina < 30 o TFGe 45-59 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> y albumina / creatinina 30-300 o TFGe ≥60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> y albúmina / creatinina > 300)	<b>Riesgo alto</b>	N/A	c-LDL <1.8 mmol/L (70 mg/dL) y reducción ≥50%.
	ERC severa (TFGe < 30 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> o TFGe 30-44 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> y albúmina / creatinina > 30)	<b>Riesgo muy alto</b>	N/A	c-LDL <1.4 mmol/L (55 mg/dL) y reducción ≥50%.
<b>PACIENTES CON ECVA ESTABLECIDA</b>				
ECVA documentada, clínica o inequívoca en imagen. La ECVA clínica documentada incluye IAM previo, SCA, revascularización coronaria y otros procedimientos de revascularización arterial, accidente cerebrovascular y AIT, aneurisma aórtico y EAP. La ECVA inequívocamente documentada mediante imágenes incluye placa en la angiografía coronaria o ecografía carotídea o en la TAC. No incluye algún aumento en los parámetros de imágenes continuas, como el grosor de la íntima-media de la arteria carótida.	N/A	<b>Riesgo muy alto</b>	Estimación del riesgo residual de ECVA a 10 años después de los objetivos generales de prevención (p.ej., con la puntuación de riesgo SMART para ECVA establecida o el riesgo a 1 o 2 años con la puntuación de riesgo EUROASPIRE para paciente con enfermedad coronaria). Considerar la estimación del riesgo de ECVA a lo largo de la vida y la del beneficio del tratamiento de factores de riesgo (p.ej., modelo SMART-REACH; o modelo DIAL en diabéticos).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• c-LDL &lt;1.4 mmol/L (55 mg/dL) y reducción ≥50%.</li> <li>• En pacientes que presenten un segundo evento vascular en los siguientes 2 años del primero con c-LDL &lt; 55 mg/dL, debe considerarse un objetivo de c-LDL &lt; 40 mg/dL.</li> </ul>

DM = diabetes mellitus; ERC = enfermedad renal crónica; SCORE2 = Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE2-OP: Systematic Coronary Risk Estimation Older Persons; LIFE-CVD = LIFETIME-perspective CardioVascular Disease; TFGe = tasa de filtración glomerular; N/A = no aplicable; LOD = lesión de órgano diana; ADVANCE = Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation; DIAL = Diabetes lifetime-perspective prediction; SMART = Secondary Manifestations of Arterial Disease; IAM = infarto agudo de miocardio; SCA = síndrome coronario agudo; AIT = accidente isquémico transitorio; EAP= enfermedad arterial periférica; TAC = tomografía axial computarizada; RCV: riesgo cardiovascular; c-LDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica

### 3. CRITERIOS CLÍNICOS PARA EL USO DE LOS FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES

#### 3.1 Estatinas

Aumentan la captación de c-LDL por el hepatocito al incrementar los receptores, tras inhibir la síntesis hepática de colesterol inhibiendo la enzima HMG-CoA reductasa. El grado de reducción de c-LDL es de 30% a > 50%, con amplia variabilidad interindividual, reducen los triglicéridos un 10-20%, y las más potentes son más eficaces (tabla 3). Elevan el c-HDL 1%-10% y no modifican la lipoproteína a. Los principales efectos secundarios son las mialgias.

Han demostrado reducir los eventos cardiovasculares en todos los grupos de edad, así como en todos los perfiles de RCV; tanto en prevención primaria como en pacientes que han sufrido un evento cardiovascular.

**Tabla 3. Clasificación de las estatinas en monoterapia en función del % de reducción de c-LDL**

BAJA INTENSIDAD	MODERADA INTENSIDAD	ALTA INTENSIDAD
Reducción < 30% c-LDL	Reducción 30-50% c-LDL	Reducción > 50% c-LDL
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Simvastatina 10 mg</li> <li>▪ Pravastatina 10-20 mg</li> <li>▪ Lovastatina 20 mg</li> <li>▪ Fluvastatina 20-40 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Simvastatina 20 – 40 mg</li> <li>▪ Rosuvastatina 5 – 10 mg</li> <li>▪ Atorvastatina 10-20 mg</li> <li>▪ Pitavastatina 1 – 4 mg</li> <li>▪ Fluvastatina 80 mg</li> <li>▪ Pravastatina 40 – 80 mg</li> <li>▪ Lovastatina 40 – 80 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atorvastatina 40 – 80 mg</li> <li>▪ Rosuvastatina 20 – 40 mg</li> </ul>

c-LDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad

Modificada de: [Sacylite 2015; \(1\)](#).

#### 3.2 Ezetimiba

Inhibidor de la absorción intestinal de colesterol biliar, que inhibe la captación de c-LDL en el borde en cepillo de los enterocitos yeyunales, mediante la interacción con la proteína transportadora de colesterol *Nieman Pick 1* proteína similar a C1 (*NPC1L1P*). Su dosis diaria recomendada es de 10 mg día en una sola toma oral. Presenta escasos efectos secundarios y buena tolerancia. Prácticamente no aumenta la toxicidad hepática de las estatinas en monoterapia.

El grado de reducción de c-LDL es de 15%-22%, con mucha variabilidad interindividual. Aumenta el c-HDL en un 3%, reduce los triglicéridos en un 8% y el colesterol total en un 13%. El tratamiento combinado con estatinas, produce una reducción adicional del c-LDL entre un 21%-27%.

Múltiples estudios avalan su eficacia en diversos escenarios. El más relevante es el estudio IMPROVE IT, en el que ezetimiba junto a simvastatina tras un síndrome coronario agudo, produce una reducción significativa del c-LDL y del objetivo principal del estudio (muerte cardiovascular, infarto de miocardio, angina inestable, revascularización coronaria y accidente vascular cerebral). Sin embargo, hay evidencia limitada con respecto a la función del ezetimiba en la prevención primaria y los efectos de la monoterapia en la prevención de la enfermedad cardiovascular, requiriendo este aspecto más investigaciones.

### 3.3 Inhibidores de la PCSK9

Son anticuerpos monoclonales IgG1 e IgG2 humanos, dirigidos a la proteína convertasa subtilisina/ kexina tipo 9 (PCSK9), que participa en el control de los receptores de c-LDL (LDLR). Al inhibir esta proteína, se reduce la PCSK9 circulante y deja de unirse al LDLR evitando su degradación intracelular. Al aumentar la expresión de LDLR en la superficie celular, se produce mayor entrada de LDL en la célula y disminuye su concentración plasmática.

Existen 2 fármacos aprobados en España, ambos de aplicación subcutánea y de dispensación hospitalaria: **evolcumab**, usado a dosis de 140 mg cada 2 semanas o 420 mg mensual; y **alirocumab**, cuya dosis inicial es de 75mg cada 2 semanas, pudiéndose aumentar en función de las necesidades a 150 mg quincenal o 300 mg mensual. Tienen buena tolerabilidad y sus principales efectos adversos son locales (irritación) y un síndrome pseudogripal. Con su uso prolongado se ha descrito el desarrollo de autoanticuerpos, sin significado clínico. Además, los descensos marcados del c-LDL son seguros y se relacionan con un mejor pronóstico; apoyando la teoría de “cuanto antes mejor y cuanto más bajo mejor”.

Administrados solos o con otros fármacos hipolipemiantes, reducen la concentración de c-LDL en un promedio de un 60%. Su utilización en pacientes con enfermedad coronaria estable, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular o síndrome coronario agudo reciente, ha demostrado reducir el RCV.

### 3.4 Fibratos

Son agonistas del regulador de la transcripción nuclear del receptor alfa activado del proliferador del peroxisoma ( $\alpha$ -PPAR) y actúan a través de factores de transcripción regulando distintas etapas del metabolismo lipídico y lipoproteínico. Entre ellas, aumentan la síntesis de la enzima lipoprotein-lipasa (LPL) que interviene en el catabolismo de las VLDL y los quilomicrones, descendiendo de forma eficaz los niveles de triglicéridos, tanto en ayunas como postprandiales.

El único recomendado en las guías de práctica clínica es el **fenofibrato**, 145 mg/día en el caso de la presentación en nanocrystal, y 160-200 mg/día en el caso del micronizado. Puede producir miopatía (fundamentalmente cuando se combina con estatinas), toxicidad gastrointestinal y cutánea, elevación de la creatinina y de la homocisteína sérica.

Los fibratos reducen los triglicéridos en 40%-50% y aumentan el c-HDL hasta un 20%, tienen un discreto efecto de reducción sobre el c-LDL que puede llegar al 20%, aunque podrían aumentarlo sobre todo si los triglicéridos son altos. Reducen la fracción de partículas de c-LDL pequeñas y densas, especialmente aterogénicas. La magnitud de su efecto depende sobre todo de las cifras basales.

No han demostrado grandes beneficios clínicos en la mortalidad y la disminución de eventos cardiovasculares en comparación con las estatinas, en pacientes con hiperlipidemia simple (solamente c-LDL aumentado). Sí han demostrado cierta utilidad en el subgrupo de pacientes que presentan hipertrigliceridemia (>200 mg/dl) o bajo c-HDL (<40 mg/dl), o en pacientes con relación LDL/HDL >5, reduciendo la incidencia de eventos cardiovasculares.

En la figura 1, se presentan las recomendaciones para mejorar el control lipídico del documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología (SEC). Se trata de una herramienta que orienta sobre la potencia de reducción de c-LDL que se puede obtener con los diferentes fármacos o asociaciones disponibles.

**Figura 1. Clasificación de la terapia hipolipemiante según su eficacia terapéutica para reducir el c-LDL**

Intensidad de reducción de cLDL	Alternativas terapéuticas
Reducción extrema (76-85%)	Tratamiento hipolipemiante máximo de base más inhibidores de PCSK9*: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evolocumab 140 mg (~85%)</li> <li>• Alirocumab 75 mg (~76%)</li> <li>• Alirocumab 150 mg (~85%)</li> </ul>
Reducción muy elevada (60-75%)	Estatinas potentes + ezetimiba: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atorvastatina 40-80 mg + ezetimiba 10 mg</li> <li>• Rosuvastatina 10-40 mg + ezetimiba 10 mg</li> </ul>
Reducción elevada (50-59%)	Estatina alta potencia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atorvastatina 40-80 mg</li> <li>• Rosuvastatina 20-40 mg</li> </ul> Estatina potencia intermedia + ezetimiba: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Simvastatina 20-40 mg + ezetimiba 10 mg</li> <li>• Pravastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg</li> <li>• Lovastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg</li> <li>• Fluvastatina 80 mg + ezetimiba 10 mg</li> <li>• Pitavastatina 2-4 mg + ezetimiba 10 mg</li> <li>• Atorvastatina 10-20 mg + ezetimiba 10 mg</li> <li>• Rosuvastatina 5 mg + ezetimiba 10 mg</li> </ul>
Reducción moderada (30-49%)	Estatina de potencia intermedia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atorvastatina 10-20 mg</li> <li>• Rosuvastatina 5-10 mg</li> <li>• Simvastatina 20-40 mg</li> <li>• Pravastatina 40 mg</li> <li>• Lovastatina 40 mg</li> <li>• Pitavastatina 2-4 mg</li> <li>• Fluvastatina XL 80 mg</li> </ul> Estatina baja potencia + ezetimiba: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Simvastatina 10 mg + ezetimiba 10 mg</li> <li>• Pravastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg</li> <li>• Lovastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg</li> <li>• Fluvastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg</li> <li>• Pitavastatina 1 mg + ezetimiba 10 mg</li> </ul>

c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. \* En general se recomienda iniciar con dosis máximas de inhibidores de PCSK9 para conseguir desde el principio la máxima reducción posible del c-LDL.

Tomada de: [Rev Esp Cardiol. 2020.](#)

## 4. RECOMENDACIONES SOBRE LA SELECCIÓN DE LOS FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES

En base al documento de consenso de la SEC sobre las recomendaciones para mejorar el control lipídico, la selección de la terapia hipolipemiante debe estar basada en diferentes aspectos:

- El perfil de RCV
- El nivel de c-LDL basal
- El objetivo de c-LDL
- Los tiempos en conseguir el objetivo de c-LDL
- La tolerabilidad al tratamiento

En las figuras 2, 3 y 4 se presentan tres algoritmos para el abordaje del tratamiento hipolipemiante en tres escenarios clínicos diferentes, teniendo en cuenta todos los aspectos anteriores:

Figura 2. Algoritmo para el abordaje del tratamiento hipolipemiante. Escenario agudo

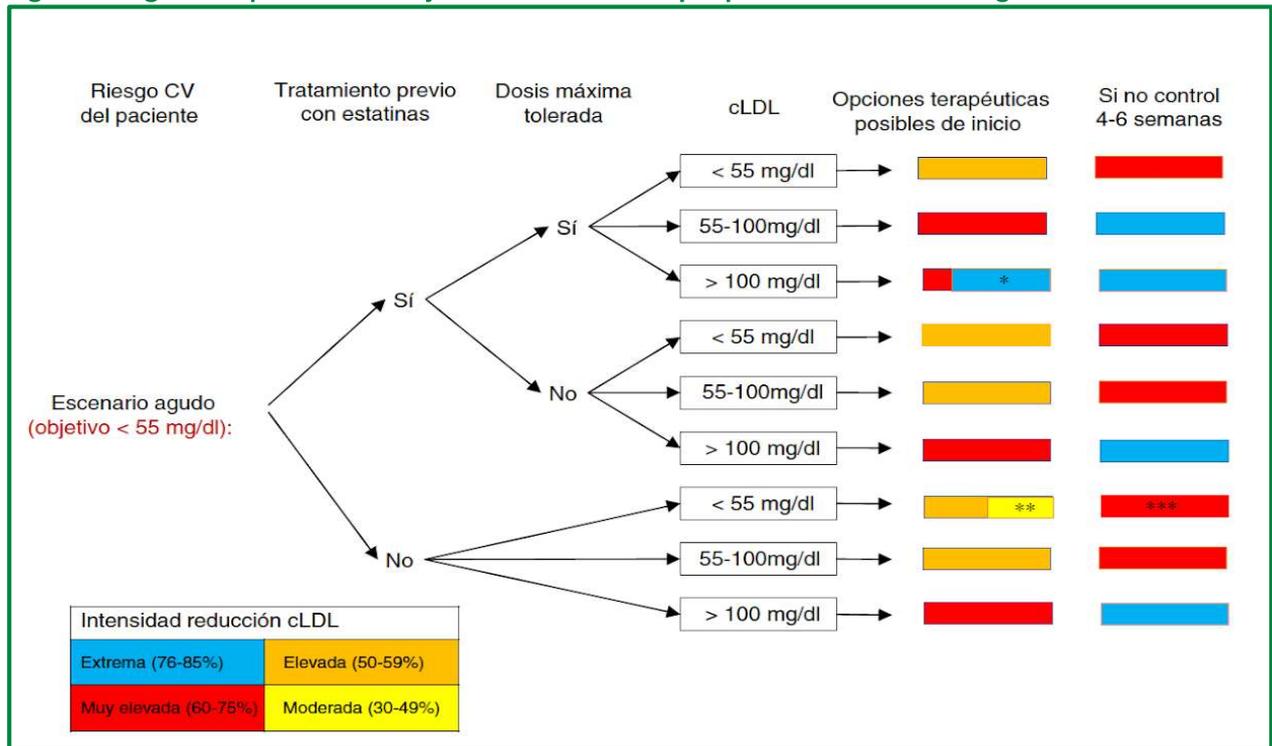


Figura 3. Algoritmo para el abordaje del tratamiento hipolipemiante. Escenario crónico: pacientes con riesgo cardiovascular extremo

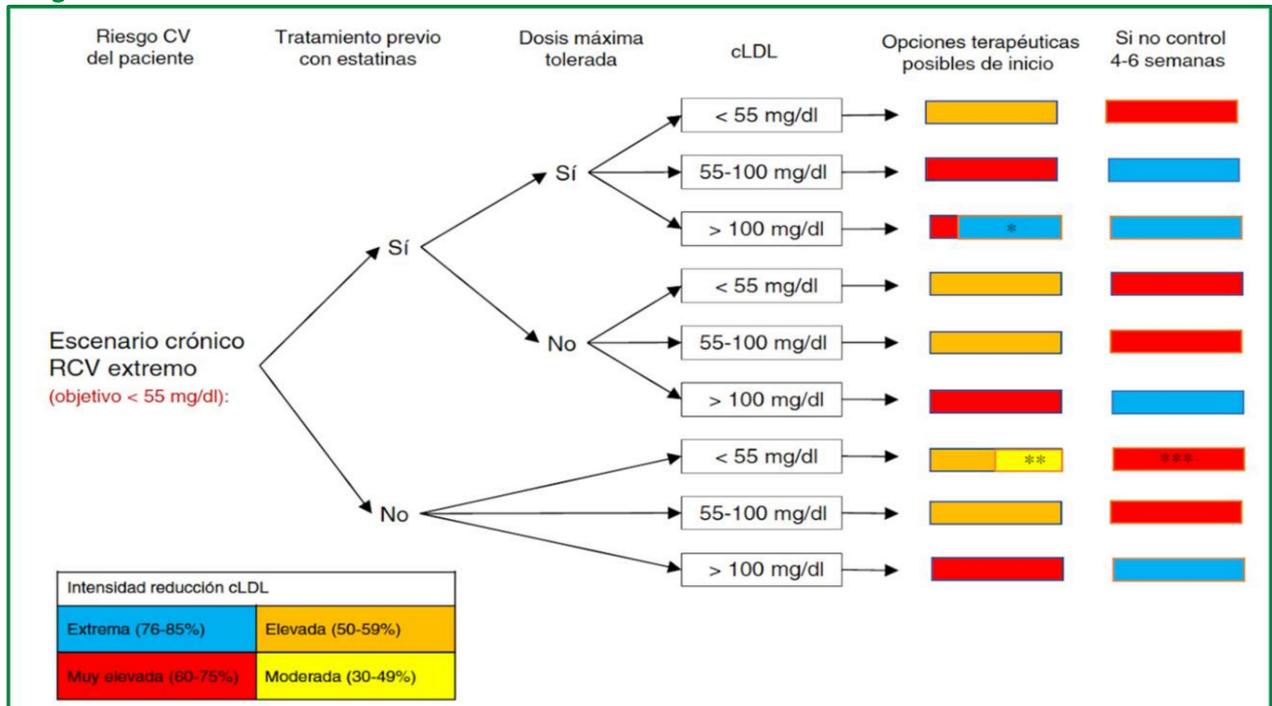
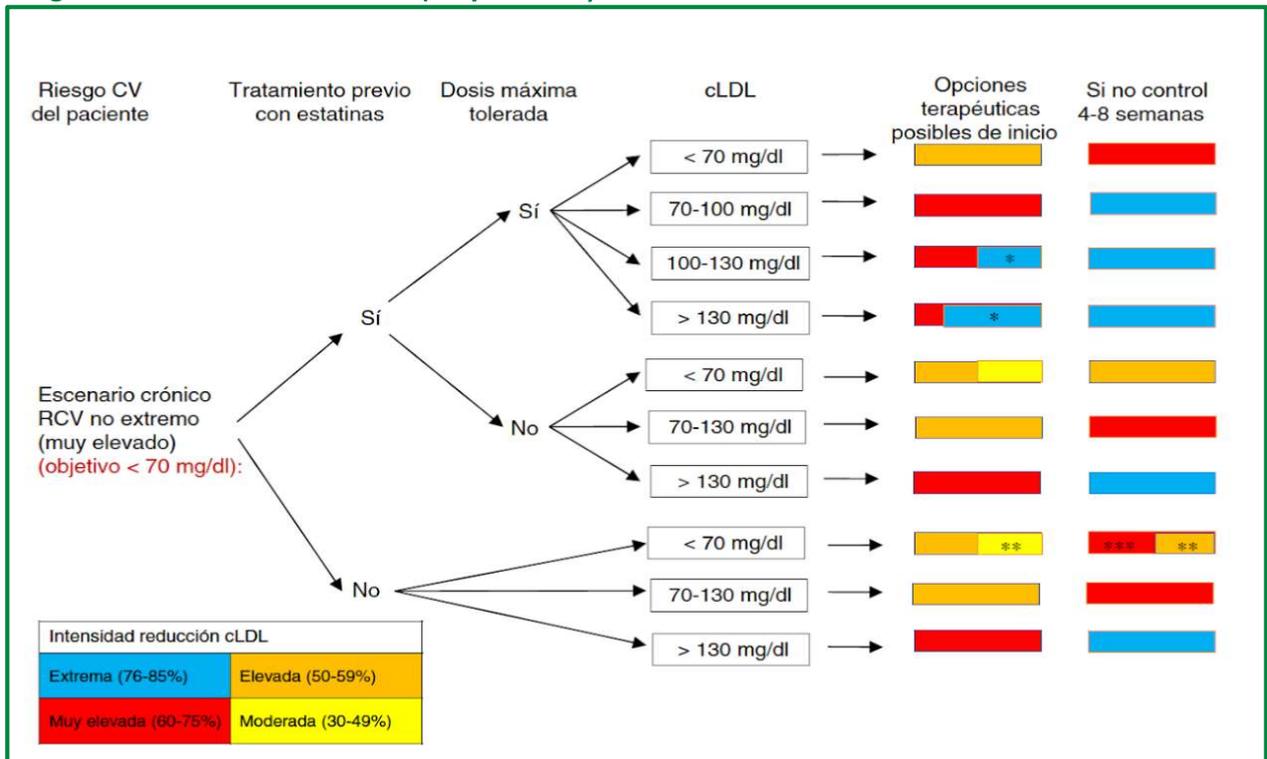


Figura 4. Algoritmo para el abordaje del tratamiento hipolipemiante. Escenario crónico: pacientes con riesgo cardiovascular no extremo (muy elevado)



cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; RCV: riesgo cardiovascular. \*Población en la que habría que valorar si agregar anti-PCSK9, si se considera que la simple asociación con ezetimiba no logrará los objetivos (individualizar según cLDL y características del paciente). \*\*Considerar estatinas de moderada intensidad en pacientes ancianos, frágiles o con contraindicaciones para el empleo de estatinas de alta intensidad. \*\*\*Si no se ha conseguido una reducción  $\geq 50\%$  de cLDL.

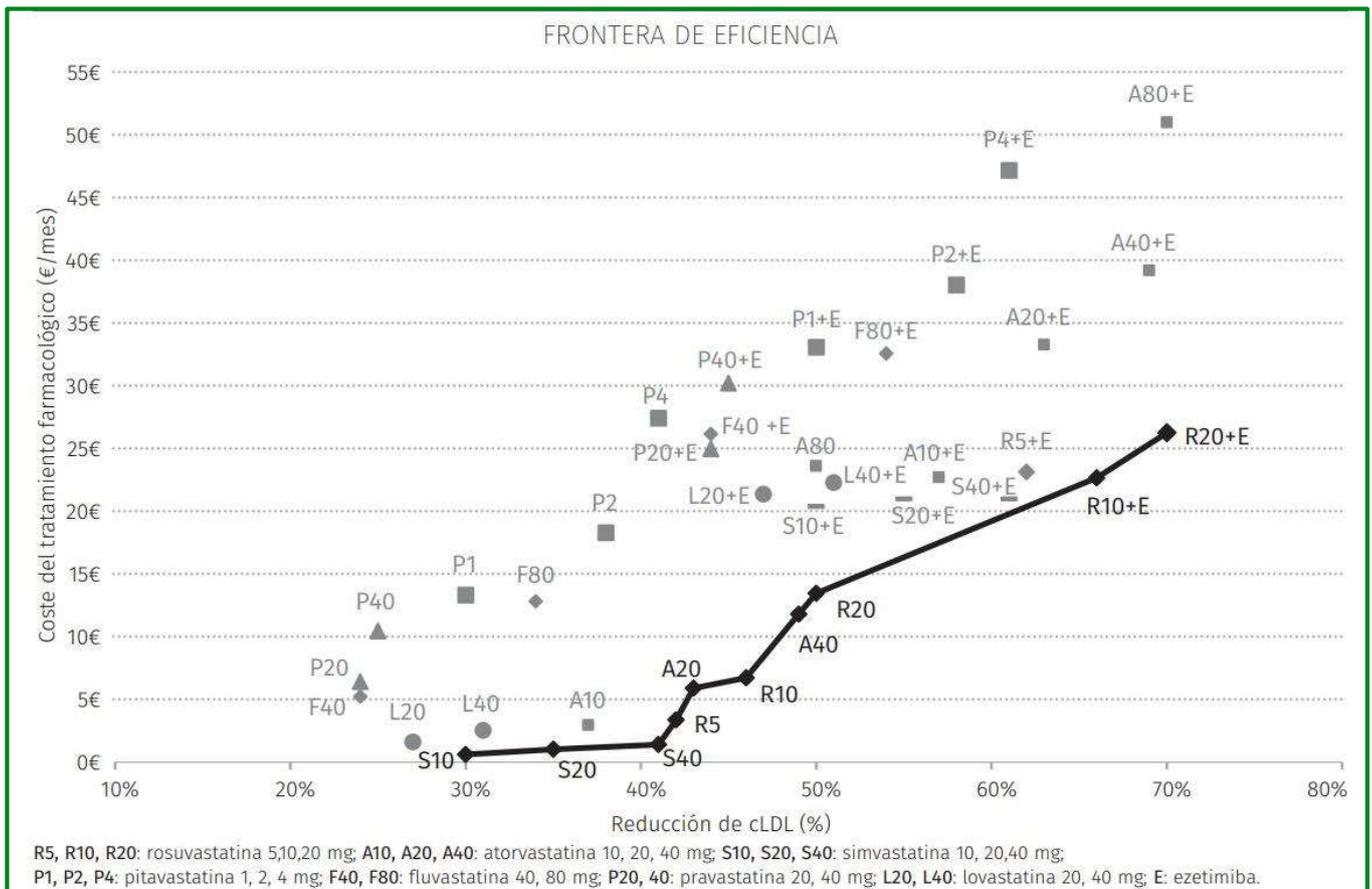
Tomado de: [Rev Esp Cardiol. 2020](https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.03.005).

## 5. CONSIDERACIONES PARA LA SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE

### 5.1 Clasificación de los tratamientos hipolipemiantes según la eficiencia

En la Figura 5 se representa la curva o frontera de eficiencia de las estatinas (en monoterapia y combinadas con ezetimiba), donde cada punto del gráfico corresponde a una determinada alternativa según su coste (eje vertical) y eficacia (eje horizontal).

Figura 5. Eficiencia de los tratamientos hipolipemiantes



Tomada de: [Rev Esp Econ Salud. 2019; 14\(3\): 606-617.](#)

## 5.2 Indicaciones financiadas actualmente

- Estatinas de alta, moderada y baja intensidad:
  - En todos los perfiles de RCV para alcanzar objetivos
- Terapia combinada con estatina + ezetimiba:
  - En todos los perfiles de RCV para alcanzar objetivos en pacientes no controlados adecuadamente con estatinas a la máxima dosis tolerada
- Ezetimiba en monoterapia:
  - En pacientes intolerantes a las estatinas o cuando éstas son inadecuadas
- Terapia combinada con estatinas a la máxima dosis tolerada + iPCSK9\* en los escenarios clínicos que se proponen:
  - En pacientes con ECVA y c-LDL > 100 mg/dL
  - En pacientes con HF y c-LDL > 100 mg/dL
- iPCSK9\* asociado o no a ezetimiba:
  - En pacientes con ECVA o HF intolerantes a las estatinas con c-LDL > 100 mg/dL

(\*) Los iPCSK9 tienen condiciones de financiación restringidas (sin cupón precinto y dispensación en los Servicios de Farmacia).

### 5.3 Otras indicaciones no financiadas actualmente

- Terapia hipolipemiante intensiva (estatinas a la máxima dosis tolerada + iPCSK9 asociado o no a ezetimiba) en las siguientes situaciones:
  - Enfermedad recurrente, enfermedad multivazo no revascularizable, enfermedad polivascular o enfermedad arterial periférica y c-LDL > 70 mg/dL.
  - Evento coronario agudo hace menos de 1 año con diabetes mellitus o ERC y c-LDL > 70 mg/dL
  - ECVA y HF con c-LDL > 70 mg/dL.
- Terapia combinada ezetimiba + iPCSK9:
  - Cualquiera de las circunstancias anteriores en intolerantes a las estatinas y c-LDL > 70 mg/dL

## 6. MANEJO DE LA INTOLERANCIA A LA ESTATINAS

- La intolerancia a las estatinas **se define** como la incapacidad de tolerar una dosis de estatina necesaria para reducir suficientemente el RCV de una persona; por presentar efectos secundarios relacionados con ellas. Entre estos efectos se incluyen: síntomas musculares, dolor de cabeza, trastornos del sueño, dispepsia, náuseas, erupción cutánea, alopecia, disfunción eréctil, ginecomastia o artritis; y también podrían aparecer alteraciones analíticas, como elevación de enzimas musculares (sobre todo creatinquinasa) o de las transaminasas (GOP/AST y GPT/ALT). Así, el paciente intolerante a estatinas no puede alcanzar la dosis de estatina necesaria para conseguir sus objetivos de control. La intolerancia sería total si no tolerase ninguna estatina a ninguna dosis, o parcial si tolerase alguna estatina pero no otras, o tolerase dosis bajas pero no mayores de una determinada estatina.
- En pacientes que reciben tratamiento con estatinas, siempre se debe descartar la presencia de **factores que pueden favorecer o precipitar** la intolerancia:
  - Fármacos que interaccionan con las estatinas (tabla 4)
  - Hipotiroidismo
  - Enfermedades que cursen con fiebre
  - *Miastenia gravis*

**Tabla 4. Fármacos que pueden interaccionar con las estatinas (citocromo P450 3A4) y precipitar la intolerancia (\*)**

ANTIINFECIOSOS	ANTAGONISTAS DEL CALCIO	OTROS
Itraconazol Posaconazol	Verapamilo Diltiazem Amlodipino	Ciclosporina
Eritromicina Claritromicina		Danazol
Inhibidores de la proteasa del VIH		Amiodarona Ranolazina Gemfibrozilo

(\*) Fármacos de uso sistémico comercializados en España para uso en humanos

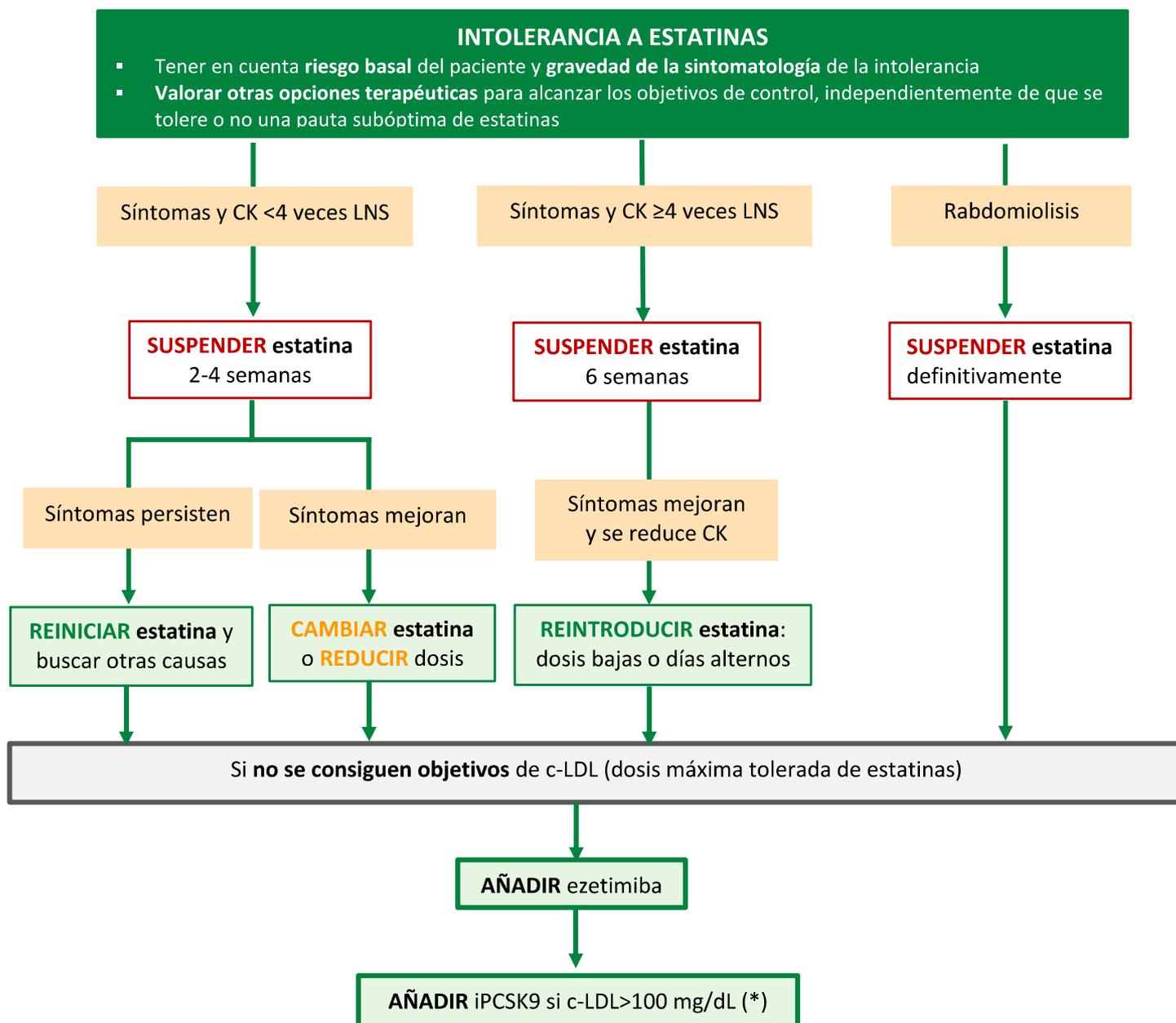
Modificada de [Eur Heart J. 2020.](#)

- Ante un **paciente con intolerancia**, se debe valorar si el tratamiento con estatinas está realmente indicado y en ese caso, seleccionar la estatina y la dosis en función de la posibilidad de interacciones o contraindicaciones. Todas las decisiones se deben tomar teniendo en cuenta el riesgo basal del paciente y la gravedad de la sintomatología de la intolerancia, y en cualquier caso, se tolere o no una pauta subóptima de estatina, valorar otras opciones terapéuticas para alcanzar los objetivos de control (ver algoritmo de tratamiento de la intolerancia a estatinas en figura 6).

En los casos en que se mantenga el tratamiento con estatinas, se puede optar por:

- Cambiar de estatina
- Reducir la dosis
- Utilizar una estatina en días alternos
- Utilizar una estatina con una única dosis semanal

Figura 6. Algoritmo de tratamiento de la intolerancia a las estatinas



CK: creatinina; LNS: límite normal superior; c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; iPCSK9: Inhibidores de la proteína convertasa subtilisina/ kexina tipo 9; (\*) Tener en cuenta indicaciones autorizadas de iPCSK9.

Modificado de: [Eur Heart J. 2020](http://eurheartj.2020).

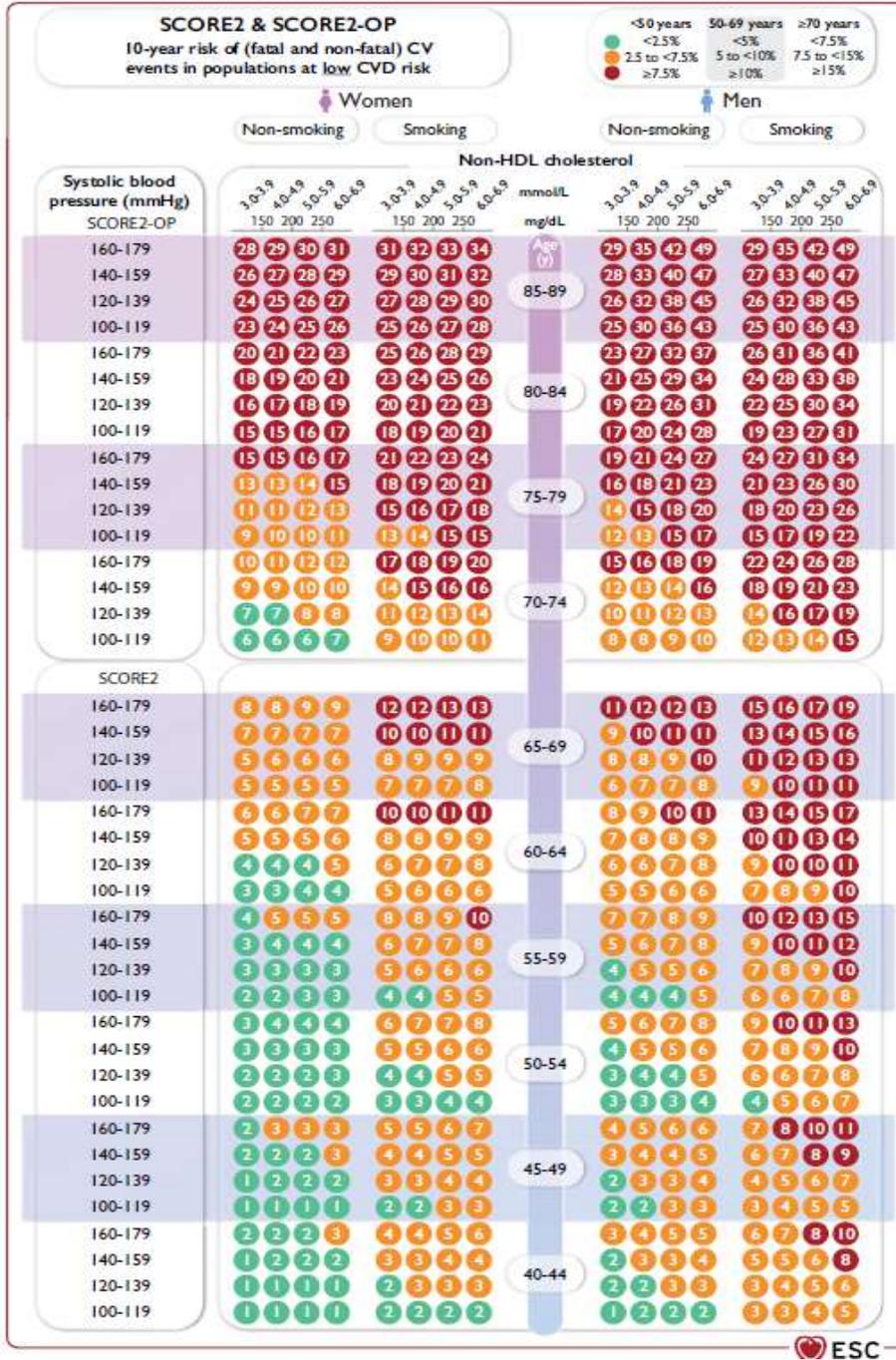
## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Fichas Técnicas. [CIMA. 2021.](#)
2. Visseren FLJ et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). [Eur Heart J. 2021; 42\(34\): 3227-37.](#)
3. Balling M et al. VLDL cholesterol accounts for one-half of the risk of myocardial infarction associated with apoB-containing lipoproteins. [J Am Coll Cardiol. 2020; 76\(23\): 2725–2735.](#)
4. Escobar C et al. Recomendaciones para mejorar el control lipídico. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología. [Rev Esp Cardiol. 2020; 73\(2\):161–167.](#)
5. Informe de Posicionamiento Terapéutico de alirocumab (Praluent®) en hipercolesterolemia. IPT, 13/2020. V2. 2020. [AEMP. 2020.](#)
6. Informe de Posicionamiento Terapéutico de evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia. IPT, 12/2020. V2. 2020. [AEMP. 2020](#)
7. Mach F et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). [Eur Heart J. 2020; 41\(1\): 111-188.](#)
8. March F et al. Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la *European Atherosclerosis Society* (EAS) sobre el Tratamiento de las Dislipemias. [Rev Esp Cardiol. 2020; 73\(5\): 403.e1–403.e70.](#)
9. Fácila Rubio L et al. Herramienta para la selección de la estatina más eficiente en pacientes con riesgo cardiovascular moderado, alto, muy alto o extremo en España. [Rev Esp Econ Salud. 2019; 14\(3\): 606-617.](#)
10. Mostaza JM et al. Estándares SEA 2019 para el control global del riesgo cardiovascular. [Clin Investig Arterioscler. 2019; 31\(S1\):1-43.](#)
11. Burgess S et al. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: A Mendelian randomization analysis. [JAMA Cardiol. 2018; 3\(7\): 619-627.](#)
12. Schwartz GG et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. [N Engl J Med 2018; 379\(22\): 2097-2107.](#)
13. Sabatine MS et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. [N Engl J Med 2017; 376\(18\): 1713-1722.](#)
14. Banach M et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. [Expert Opin Drug Saf. 2015; 14\(6\): 935-955.](#)
15. Cannon CP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. [N En J Med. 2015; 372\(25\): 2387-2397.](#)
16. Estatinas: eficacia, seguridad e individualización del tratamiento. [Sacylite 2015; \(1\).](#)
17. Baigent C et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. [Lancet. 2010; 376\(9753\): 1670-81.](#)

## 8. ANEXOS

### Anexo 1. Estimación del riesgo cardiovascular: tablas SCORE2 y SCORE2-OP

Figura 7. SCORE 2 Y SCORE2-OP para países de bajo riesgo cardiovascular.



SCORE2: Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE-OP: Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; For apparently healthy people aged 40-69 years, the SCORE2 algorithm is used to estimate 10-year risk of fatal and non-fatal (myocardial infarction, stroke) CVD. For apparently healthy people > 70 years of age, the SCORE2-OP is used. Tomada de: [European Heart Journal. 2021.](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa001)